

基于FAERS数据库对未成年人群哮喘不良事件药物警戒信号的挖掘



陈燕¹, 李冰¹, 刘霞², 刘红艳¹, 单晴¹, 郭晋敏¹

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院临床药学科 (济南 250031)

2. 海军军医大学药学院临床药学教研室 (上海 200433)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 对未成年人群中引起哮喘的药物进行数据挖掘, 以期为相关药物的临床应用提供参考。**方法** 收集 FAERS 数据库中 2013 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度的不良事件报告并筛选出未成年 (< 18 岁) 人群发生哮喘不良事件的报告, 按不同年龄段分为婴儿、幼儿、儿童和少年, 采用报告比值比法、综合标准法和信息成分法进行信号挖掘。**结果** 经筛选后共获取 1 915 份报告, 涉及男性 1 042 例 (54.41%), 女性 831 例 (43.39%); 报告人群年龄在 12~ < 18 岁占比最高, 共 762 例 (39.79%); 60.78% 的报告由卫生专业人员上报; 临床转归结果显示, 85.90% 的病例发生严重不良事件。筛选出 306 种可疑药物, 经判定为有效信号的药物 52 种, 涉及 1 044 例病例, 其中 16 种药物的说明书未提及哮喘风险, 依次为依洛硫酸酯酶 α 、卡那单抗、妥布霉素、万古霉素、头孢曲松、西替利嗪、去氧肾上腺素、伊米昔酶、头孢呋辛、倍他米松、阿托品、他达拉非、瑞舒伐他汀、环磷酰胺、奥曲肽和奥美拉唑。**结论** 通过对 FAERS 数据库进行药品不良事件信号挖掘, 利用比例失衡法评价得出可能引发未成年人群药源性哮喘且说明书未记载的 16 种药物, 可为临床做好预警工作。同时, 应重点关注特殊人群, 加强用药前肺功能评估及用药中、用药后的监测, 及时采取干预措施, 以降低药品不良事件的危害, 确保安全用药。

【关键词】 哮喘; 未成年人群; FAERS 数据库; 数据挖掘; 药物警戒

Mining pharmacovigilance signals for asthma adverse events in underage population based on the FAERS database

CHEN Yan¹, LI Bing¹, LIU Xia², LIU Hongyan¹, SHAN Qing¹, GUO Jinmin¹

1. Department of Clinical Pharmacy, the 960th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jinan 250031, China

2. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: GUO Jinmin, Email: gjm90h@126.com

【Abstract】Objective To conduct data mining of asthma-inducing medications in underage populations based on the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide reference for the clinical application of related medications. **Methods** Adverse drug event (ADE) reports from the first quarter

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202305076

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973327)

通信作者: 郭晋敏, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: gjm90h@126.com

of 2013 to the fourth quarter of 2022 in the FAERS database were collected and screened for reports of asthma adverse events in the this population (under 18 years old), which were categorized into infants, toddlers, children, and adolescents according to different age groups, and were subjected to medication signal mining by using the reporting odds ratio method, the composite standardized method, and the information component method. **Results** A total of 1 915 reports were obtained after screening, involving 1 042 (54.41%) males and 831 (43.39%) females; the highest percentage of the reporting population was between 12 and under 18 years old, with a total of 762 (39.79%); 60.78% of the reports were reported by health professionals; and the results of the clinical referrals showed that serious adverse events occurred in 85.90% of the cases. 306 suspected drugs were screened, 52 drugs were determined to be valid signals, and 1 044 adverse events were reported, of which 16 drug inserts did not mention the risk of asthma, in order of elosulfatase alpha, canakinumab, tobramycin, vancomycin, ceftriaxone, cetirizine, phenylephrine, imiglucerase, cefuroxime, betamethasone, atropine, tadalafil, riscovastatin, cyclophosphamide, octreotide, and omeprazole. **Conclusion** The FAERS database was mined for adverse drug event signals and evaluated using the proportional disequilibrium method to identify 16 medicines that may trigger pharmacogenetic asthma and are not documented in the specification, which can be used to provide a good early warning for the clinic. At the same time, focusing on special populations, strengthening the assessment of lung function before medication and monitoring during and after medication, timely interventions were taken to reduce the harm of drug-derived adverse reactions and ensure the safe use of medication.

【Keywords】 Asthma; Underage population; FAERS database; Data mining; Pharmacovigilance

哮喘是一种肺部慢性炎症性疾病，是未成年人最常见的慢性呼吸道疾病^[1-2]。未成年人哮喘全球患病率约为 14%，远高于成人（7.7%）^[3]，其中美国 18 岁以下的未成年人哮喘总体患病率为 8.3%；美国疾病控制与预防中心 2016 年曾报道，5~11 岁和 12~17 岁的未成年人哮喘患病率分别为 9.6% 和 10.5%^[4]。1990 年、2000 年和 2010 年我国未成年人的哮喘患病率分别为 0.91%，1.97% 和 3.02%^[5-7]；2011—2018 年 14 岁及以下人群的哮喘总患病率为 3.3%^[8]。药源性哮喘是指用药者既往无哮喘史，服药后诱发哮喘或使既往患有支气管哮喘的患者用药后出现哮喘加剧。可能引起哮喘的药物主要包括解热镇痛药、抗菌药物、 β 受体阻断剂、 H_2 受体阻断剂、中药制剂以及其他药物，如麻醉剂中的利多卡因、氯胺酮，硫酸沙丁胺醇气雾剂，以及含碘造影剂等^[9-12]。药源性哮喘涉及药物种类较多，临床表现多样；尽管该病可逆，停药后可自行恢复，但严重时可危及生命。随着对安全用药的需求逐年增长，医药卫生行业越来越重视药物不良事件（adverse

drug event, ADE）的发生情况，借助现代信息技术从数据库中高效精准地挖掘潜在的药物风险信号已成为热点研究方向^[13]。

美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）数据库为收集药品上市后 ADE 信息的自发呈报数据库，公开提供 FDA 关于药品、治疗性生物制品相关安全报告和个案安全报告的真实世界原始数据，可在一定程度上反映真实世界 ADE 的发生情况。18 岁以下未成年人群哮喘发病率较高，为减少和防止该人群药源性哮喘的发生，保证用药安全，本研究基于 FAERS 数据库挖掘该人群发生哮喘 ADE 的药物风险信号，以期为未成年人群的临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

选择 FAERS 数据库 2013 年第 1 季度至 2022 年第 4 个季度共 40 个季度的美国信息交换标准代码（American standard code for information

interchange, ASCII) 数据进行分析。每季度的 ASCII 数据均包含 7 个子文件, 分别描述患者人口统计和管理信息 (DEMO)、不良事件编码 (REAC)、药物/生物信息 (DRUG)、患者结局 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、药物治疗开始和结束日期 (THER) 以及诊断/适应证 (INDI)^[14]。本研究选择其中的 DEMO、REAC、DRUG 和 OUTC 数据表进行后续分析。

1.2 数据处理

采用美国 Vanderbilt 大学开发的 Medex_UIMA_1.3.7 系统对数据中的药品名称进行修正^[15]。筛选出的药物采用世界卫生组织药物统计方法整合中心制定并定期公布的药物的解剖学、治疗学及化学分类法 (anatomical therapeutic chemical, ATC) 进行分类。ADE 采用《国际医学用语词典》(MedDRA) 24.1 版首选语 (preferred terms, PT) 进行规范, 保证术语的一致性^[16]。

1.3 数据筛选

以 FAERS 数据库中的变量“age”为检索范围, 检索患者年龄 18 岁以下的 ADE 数据, 按照世界卫生组织年龄划分规则^[17], 对年龄段进行分层分析: ≤ 1 岁为婴儿, $> 1 \sim < 6$ 岁为幼儿, $6 \sim < 12$ 岁为儿童, $12 \sim < 18$ 岁是少年, 提取到相应人群的 ADE 报告记录。

本研究采用查询狭义标准 MedDRA 查询 (standard MedDRA queries, SMQ) 术语, 以提高信号挖掘分析的可信度。查询 SMQ 编码为 20000025, 术语集定义为哮喘, 其狭义搜索范围所含 PT 词有哮喘、儿童哮喘、支气管痉挛、哮

喘危象、阿司匹林加重性呼吸道疾病和哮喘持续状态, 检索该人群哮喘的 ADE 报告, 剔除重复数据及 INDI 表中与目标 ADE 无法判定的病例, 获取最终病例。

1.4 信号检测方法

基于性别、报告国家、报告来源和年龄对 ADE 报告数据进行分析。采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting ratio, ROR) 法、英国药品和保健品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”) 和信息成分 (information component, IC) 法进行信号检测。当 ROR 法满足报告数 ≥ 3 且 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 时, 则为 1 个信号; 当 MHRA 法满足 $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ 时, 则为 1 个信号; IC 法满足 IC 值 95%CI 下限 (即 $IC_{0.025}$) > 0 , 则为 1 个信号^[18-19]。为尽可能地减少单独使用某一种算法带来的结果偏倚, 降低风险信号的假阳性率, 提高检测标准的阈值, 本研究要求需同时满足以上条件, 才能确认生成 1 个有效信号。采用 RStudio 4.1.1、SPSS 22.0 和 Microsoft Excel 2016 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 哮喘 ADE 上报基本情况

本研究得到未成年人群哮喘 ADE 报告 1 915 份。各年龄段中占比不同, 其中, 少年的占比最大, 婴儿的占比最小; 男性占比略高于女性。病例报告主要来源于卫生专业人员和消费者。报告的基本信息见表 1。

表1 未成年人群哮喘 ADE 报告的基本信息 [n(%)]

Table 1. Basic information for reporting asthma ADE in underage populations [n(%)]

项目	婴儿	幼儿	儿童	少年	合计
性别					
男	130 (56.28)	190 (57.23)	353 (59.83)	369 (48.43)	1 042 (54.41)
女	92 (39.83)	130 (39.16)	225 (38.14)	384 (50.39)	831 (43.39)
未知	9 (3.89)	12 (3.61)	12 (2.03)	9 (1.18)	42 (2.20)
报告来源					
卫生专业人员	161 (69.70)	177 (53.31)	345 (58.47)	481 (63.12)	1 164 (60.78)
律师	4 (1.73)	6 (1.81)	4 (0.68)	6 (0.79)	20 (1.04)
消费者	50 (21.65)	140 (42.17)	230 (38.98)	261 (34.25)	681 (35.56)
未知	16 (6.92)	9 (2.71)	11 (1.86)	14 (1.84)	50 (2.61)
地理分布					
美洲	127 (54.98)	190 (57.23)	368 (62.37)	511 (67.06)	1 196 (62.45)

续表1

项目	婴儿	幼儿	儿童	少年	合计
欧洲	51 (22.08)	88 (26.51)	149 (25.25)	187 (24.54)	475 (24.80)
亚洲	35 (15.15)	30 (9.04)	54 (9.15)	31 (4.07)	150 (7.83)
未知	12 (5.19)	10 (3.01)	14 (2.37)	25 (3.28)	61 (3.20)
非洲	5 (2.16)	11 (3.31)	1 (0.17)	1 (0.13)	18 (0.94)
大洋洲	1 (0.44)	3 (0.90)	4 (0.68)	7 (0.92)	15 (0.78)
合计	231 (12.06)	332 (17.34)	590 (30.81)	762 (39.79)	1 915 (100.00)

2.2 可疑药物信号检测结果

引起哮喘的“首要怀疑药物”306种，采用ROR法、MHRA法和IC法进行信号检测，判定为有效信号的药物52种，涉及1 044例病例。其

中，36种药物（奥马珠单抗、布洛芬等）说明书中记载预期的哮喘ADE；16种药物出现说明书预期之外的哮喘风险，见表2。

表2 引起未成年人群哮喘ADE信号的可疑药物

Table 2. Suspected drugs with asthma ADE signal in underage populations

药品名称	报告数 (构成比%)	ROR (95%CI下限)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
奥马珠单抗	206 (19.73)	36.58 (31.35)	32.75 (5 480.95)	4.65 (4.43)
布洛芬	107 (10.25)	5.24 (4.31)	5.01 (335.01)	2.24 (1.96)
沙丁胺醇	79 (7.57)	10.20 (8.11)	9.82 (592.39)	3.09 (2.76)
丙酸氟替卡松	61 (5.84)	12.01 (9.24)	11.66 (554.84)	3.25 (2.87)
布地奈德	49 (4.69)	12.96 (9.68)	12.65 (485.99)	3.30 (2.87)
盐酸美法仑	46 (4.41)	27.18 (19.93)	26.55 (982.71)	4.00 (3.55)
孟鲁司特	46 (4.41)	3.18 (2.37)	3.13 (64.06)	1.57 (1.14)
他克莫司	42 (4.02)	3.64 (2.67)	3.58 (74.64)	1.74 (1.29)
艾杜硫酶	33 (3.16)	4.63 (3.27)	4.57 (86.95)	2.03 (1.52)
伽硫酸酯酶	25 (2.39)	5.25 (3.52)	5.20 (78.87)	2.14 (1.56)
拉罗尼酶	24 (2.30)	4.30 (2.86)	4.26 (55.60)	1.89 (1.31)
丙泊酚	15 (1.44)	9.25 (5.51)	9.19 (97.20)	2.57 (1.83)
昂丹司琼	14 (1.34)	5.89 (3.46)	5.85 (50.22)	2.12 (1.36)
糠酸莫米松	13 (1.25)	6.38 (3.67)	6.34 (51.72)	2.17 (1.39)
舒更葡糖	12 (1.15)	39.13 (21.1)	38.89 (342.57)	3.25 (2.38)
罗库溴铵	12 (1.15)	20.84 (11.50)	20.72 (187.47)	2.99 (2.15)
七氟烷	12 (1.15)	15.23 (8.46)	15.14 (134.92)	2.81 (1.98)
美泊珠单抗	10 (0.96)	16.04 (8.42)	15.96 (116.78)	2.71 (1.81)
阿莫西林克拉维酸钾	10 (0.96)	5.73 (3.05)	5.71 (33.38)	1.98 (1.09)
阿糖苷酶 α	10 (0.96)	4.22 (2.25)	4.20 (20.92)	1.69 (0.80)
异丙托溴铵	9 (0.86)	18.14 (9.17)	18.06 (118.27)	2.70 (1.74)
阿司匹林	8 (0.77)	5.79 (2.86)	5.77 (26.25)	1.89 (0.91)
普萘洛尔	8 (0.77)	3.20 (1.59)	3.19 (9.80)	1.35 (0.37)
帕罗西汀	7 (0.67)	13.45 (6.26)	13.41 (64.31)	2.36 (1.30)
富马酸福莫特罗	6 (0.57)	11.12 (4.89)	11.09 (43.14)	2.15 (1.03)
马来酸噻吗洛尔	5 (0.48)	52.80 (19.80)	52.66 (163.34)	2.42 (1.11)
环索奈德	5 (0.48)	52.80 (19.80)	52.66 (163.34)	2.42 (1.11)
糠酸氟替卡松	5 (0.48)	15.76 (6.34)	15.72 (51.12)	2.16 (0.93)
天冬酰胺酶	5 (0.48)	4.86 (2.00)	4.85 (11.42)	1.55 (0.35)

续表2

药品名称	报告数 (构成比%)	ROR (95%CI下限)	PRR (χ^2)	IC (IC ₀₂₅)
噻托溴铵	4 (0.38)	15.08 (5.46)	15.05 (36.68)	1.96 (0.61)
阿司匹林	4 (0.38)	9.93 (3.64)	9.91 (22.67)	1.81 (0.48)
左氧氟沙星	4 (0.38)	6.25 (2.31)	6.24 (12.37)	1.59 (0.27)
碘普罗胺	3 (0.29)	23.44 (7.11)	23.41 (39.43)	1.80 (0.27)
那昔妥单抗	3 (0.29)	19.78 (6.05)	19.75 (33.12)	1.77 (0.25)
地努妥昔单抗	3 (0.29)	4.83 (1.54)	4.82 (5.53)	1.29 (0.18)
贝那利珠单抗	3 (0.29)	4.83 (1.54)	4.82 (5.53)	1.29 (0.18)
依洛硫酸酯酶 ^a	20 (1.92)	3.11 (1.99)	3.09 (25.86)	1.48 (0.84)
卡那单抗 ^a	16 (1.53)	2.05 (1.25)	2.05 (7.49)	0.94 (0.23)
妥布霉素 ^a	15 (1.44)	4.36 (2.61)	4.33 (34.55)	1.82 (1.09)
万古霉素 ^a	14 (1.34)	3.51 (2.07)	3.49 (22.16)	1.57 (0.81)
头孢曲松 ^a	13 (1.25)	3.90 (2.25)	3.88 (24.61)	1.67 (0.89)
西替利嗪 ^a	10 (0.96)	2.59 (1.38)	2.58 (8.06)	1.16 (0.28)
去氧肾上腺素 ^a	8 (0.77)	58.35 (26.64)	58.11 (308.44)	2.93 (1.86)
伊米苷酶 ^a	7 (0.67)	3.02 (1.43)	3.01 (7.38)	1.25 (0.22)
头孢呋辛 ^a	7 (0.67)	5.92 (2.79)	5.90 (23.13)	1.85 (0.81)
倍他米松 ^a	5 (0.48)	6.25 (2.56)	6.23 (16.54)	1.72 (0.52)
阿托品 ^a	5 (0.48)	75.43 (27.14)	75.23 (217.71)	2.45 (1.11)
他达拉非 ^a	4 (0.38)	4.80 (1.78)	4.79 (8.30)	1.43 (0.12)
瑞舒伐他汀 ^a	3 (0.29)	18.08 (5.56)	18.06 (30.14)	1.76 (0.24)
环磷酰胺 ^a	3 (0.29)	5.41 (1.72)	5.40 (6.62)	1.35 (0.12)
奥曲肽 ^a	3 (0.29)	21.82 (6.64)	21.79 (36.67)	1.79 (0.26)
奥美拉唑 ^a	3 (0.29)	5.06 (1.61)	5.06 (5.97)	1.31 (0.15)

注：^a药品说明书未记载哮喘风险的药物。

2.3 说明书未记载哮喘风险的药物ATC分类

基于 ATC 分类的 16 种药物的分布情况见图 1。涉及的 ATC 类别包括消化道和代谢系统药物 (4 种)、抗感染药物 (4 种)、心血管系统用药 (2 种)、呼吸系统用药 (2 种)、抗肿瘤药物和免疫机能调节药 (2 种)、泌尿生殖系统用药和性激素 (1 种) 和激素制剂 (1 种)。

2.4 病例转归情况

临床转归结果显示, 85.90% (1 645/1 915) 的病例发生严重不良事件 (住院及住院时间延长、致残、危及生命甚至死亡), 其中以导致住院或住院时间延长发生占比最高, 其次为其他严重的 ADE。在不同年龄段, 转归结果构成不同, 结局为住院或住院时间延长和威胁生命的病例中, 少年占比最高, 依次为 39.86% (289/725) 和 39.36% (74/188), 其次为儿童, 依次为 30.90% (224/725) 和 27.66% (52/188); 结局为死亡的病例中, 少年占比最高, 其次为婴儿和幼儿, 见表 3。

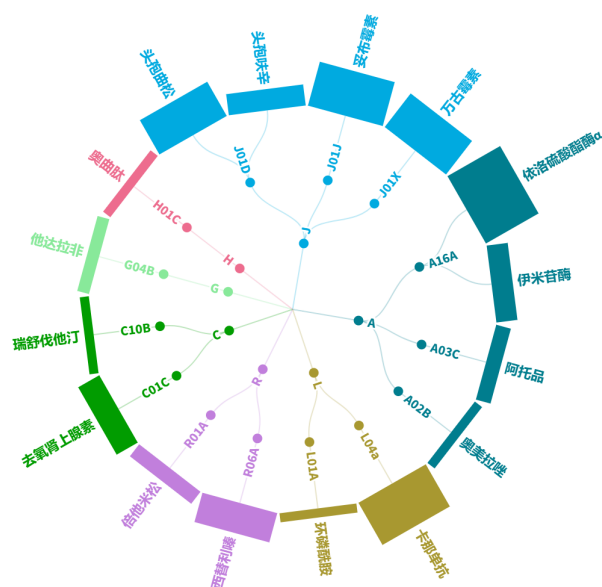


图1 按 ATC类别分组的药物径向树图

Figure 1. Radial tree diagram of drugs grouped by ATC class

注: 每列的高度代表提交的 ADE 报告的数量; A: 消化道和代谢系统药物; C: 心血管系统用药; G: 生殖泌尿系统用药和性激素; H: 非性激素和胰岛素类的激素制剂; J: 抗感染药物; L: 抗肿瘤药物和免疫机能调节药; R: 呼吸系统用药。

表3 未成年人群哮喘ADE报告病例转归情况 [n(%)]

Table 3. Case regression of reported asthma ADE in underage populations [n(%)]

患者转归	婴儿	幼儿	儿童	少年	合计
死亡	14 (20.90)	14 (20.90)	11 (16.42)	28 (41.79)	67 (3.50)
威胁生命	21 (11.17)	41 (21.81)	52 (27.66)	74 (39.36)	188 (9.82)
住院或住院时间延长	79 (10.90)	133 (18.34)	224 (30.90)	289 (39.86)	725 (37.86)
残疾	10 (33.33)	3 (10.00)	8 (26.67)	9 (30.00)	30 (1.57)
其他严重ADE	83 (13.39)	106 (17.10)	188 (30.32)	243 (39.19)	620 (32.38)
先天异常	12 (80.00)	1 (6.67)	1 (6.67)	1 (6.67)	15 (0.78)
未报道结局	12 (4.44)	34 (12.59)	106 (39.26)	118 (43.70)	270 (14.10)
合计	231 (12.06)	332 (17.34)	590 (30.81)	762 (39.79)	1 915 (100.00)

临床结局为死亡的病例共 67 例，占总报告数的 3.50%；威胁生命的病例有 188 例，占总报告数的 9.82%。哮喘病例结局为死亡和威胁生命安全排名前 5 的药物，见表 4。临床结局为死亡

的病例中伊米苷酶报告例数最多，且为一个新的警戒信号；结局为威胁生命的病例中，万古霉素作为新的警戒信号值得关注。

表4 哮喘病例结局为死亡和威胁生命的ADE 报告例数前5位的药物

Table 4. Top 5 drugs with case outcome of death and life-threatening

序号	患者结局为死亡 (n=67)			患者结局为威胁生命 (n=188)		
	药品名称	报告数 (构成比%)	单药占比 (%)	药品名称	报告数 (构成比%)	单药占比 (%)
1	伊米苷酶 ^a	7 (10.45)	100.00	布洛芬	16 (8.51)	14.95
2	布洛芬	6 (8.96)	5.61	沙丁胺醇	10 (5.32)	12.66
3	伽硫酸酯酶	4 (5.97)	16.00	奥马珠单抗	10 (5.32)	4.85
4	拉罗尼酶	4 (5.97)	16.67	舒更葡糖	9 (7.79)	75.00
5	奥马珠单抗	3 (4.48)	1.46	万古霉素 ^a	7 (3.72)	50.00

注：^a表示说明书未记载哮喘风险的药物。

3 讨论

目前国内外对于未成年人群的临床用药 ADE 研究较少，哮喘作为一种在该人群中较为常见的症状，一旦发作，可能会严重影响其身心健康、生活和学习，并对家庭造成一定心理负担和经济负担。例如常见的阿司匹林哮喘，根据美国心肺血液病研究院及世界卫生组织 (NHLBI/WHO) 的工作报告^[20]，全球范围内其占哮喘患者总数的 4%~28%，国内报告的相关患者约占同期哮喘患者的 1.9%~7.6%。FAERS 数据库因其数据量大、数据信息多样，常被用于 ADE 信号挖掘研究，但该数据库 2004—2012 年名称为 LAERS，存在一个 ADE 可能多次报告的现象，有大量重复信息；后期更名为 FAERS，只上报 ADE 最终阶段的信息，数据清洗难度降低。故本研究选择 FAERS 数据库 2013 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度数据挖掘

未成年人群发生哮喘 ADE 的药物警戒信号，筛选出可疑的哮喘高风险药物，旨在为临床提供参考。

本研究发现判定为有效信号的药物中，16 种药物说明书未提及哮喘风险，涉及 7 个 ATC 类别，依次为消化道和代谢系统药物（奥美拉唑、阿托品、依洛硫酸酯酶 α 和伊米苷酶）、心血管系统（去氧肾上腺素和瑞舒伐他汀）、泌尿生殖系统用药和性激素（他达拉非）、非性激素和胰岛素类的激素制剂（奥曲肽）、抗感染药物（头孢曲松、头孢呋辛、妥布霉素和万古霉素）、抗肿瘤药和免疫机能调节药（环磷酰胺和卡那单抗）和呼吸系统用药（倍他米松和西替利嗪）。查阅国内外相关文献发现，消化道和代谢药物中，仅 1985 年曾报道过 1 例因上腹隐痛，口服阿托品后出现烦躁不安、胸闷气憋、呼吸困难，最终证实为由阿托品引起的支气管哮喘^[21]，而奥美拉唑、依洛硫酸酯酶 α 和伊米苷酶未见相关报道。除此

之外,有研究^[9]表明,引起哮喘最多的药物为抗感染药物,占药源性哮喘的23.15%。沈美意^[22]报道1例7岁男患儿静滴妥布霉素出现过敏性哮喘。有研究^[23]报道,1例成年女性患者否认既往支气管哮喘史,静滴头孢呋辛引起支气管哮喘。彭秋燕等^[24]报道1例无哮喘病史的患者在使用头孢曲松后出现迟发过敏性哮喘;畅凤霞等^[25]曾报道头孢曲松钠致支气管哮喘加重1例。以上研究证实了本次数据挖掘的可行性,对于其他系统药物,目前未见相关药源性哮喘的报道,信号结果有待后续报告数据积累加以确认。本研究发现了16个新的药物警戒信号,可警示临床工作者在未成年人使用这些药物的过程中应密切关注是否出现药源性哮喘,并及时采取相应的干预措施。

哮喘的发病机制包括气道炎症、气道平滑肌收缩增加/功能失调、气道高反应性、气道重塑等^[26],药物可能通过促进以上途径或者多个途径从而导致药源性哮喘发生^[27]。抗感染药物和生物制剂可能是引起抗原作用,如本研究中的卡那单抗、妥布霉素、万古霉素、头孢曲松、头孢呋辛;西替利嗪、阿托品、去氧肾上腺素、倍他米松可能通过影响自主神经受体和介质等途径^[28];他达拉非作为磷酸二酯酶-5抑制剂,已被证明在炎症调节中发挥关键作用,主要影响细胞运输、细胞因子释放、活性氧产生和改善内皮功能^[29];瑞舒伐他汀可能通过影响Th1/Th2免疫调节^[30];环磷酰胺作为抗肿瘤药物,可能对呼吸道炎症具有一定影响^[31];奥美拉唑抑制胃酸分泌,胃部环境也是引起气道炎症诱发并加重支气管哮喘的重要机制之一,气道吸入反流物后导致气管、支气管黏膜因反复刺激发生损伤,对外界抵抗力下降,极易引起细菌性炎症,进而参与哮喘发生、进展^[32]。提示特殊人群应用出现警戒信号的药物时,医务工作者应加强防范,减少目标ADE的发生,但信号的生成只能说明药物与ADE之间存在一定的统计学关联,而药物与ADE之间的因果关系仍需要临床进一步研究和评估。

考虑到临床试验的周期或病例数等局限性,上市后大样本数据的信号挖掘可为药物安全性概况提供参考,本研究基于FAERS数据库进行信号挖掘,探索性分析和评价上市药品可能诱发药源性哮喘的可能性。需要注意的是,FAERS数据库中ADE报告可能存在少报、漏报、重复报告、

报告中信息缺失等情况^[33]。且本研究分析ADE报告时只针对单药,未考虑药物相互作用,而实际的报告中药物和ADE的种类繁多,且很多为联合用药,信号挖掘结果可能会受到一定的影响。ADE检测出的信号只是初步筛选,结合了ROR法、MHRA法与IC法,提高了目标ADE信号的筛选阈值,但仍不能排除假阳性信号的可能^[34],确定因果关系需要临床科研人员进一步验证。

综上,从FAERS数据库2013年第1季度至2022年第4季度的报告中挖掘出16个可能导致未成年人群药源性哮喘且说明书未记载的药物信号(奥美拉唑、阿托品、依洛硫酸酯酶 α 、伊米苷酶、去氧肾上腺素、瑞舒伐他汀、他达拉非、奥曲肽、头孢曲松、头孢呋辛、妥布霉素、万古霉素、环磷酰胺、卡那单抗、倍他米松和西替利嗪),此信号为初步信号,仍需更多的数据进行验证,并通过有效途径警示其药源性哮喘风险。医务工作者应警惕这些药物引起哮喘的可能性,重点关注特殊人群,加强用药前肺功能评估及用药中、后监测,尽早识别风险,进行适当干预,从而降低哮喘相关的发病率和病死率。

参考文献

- 1 Wang Q, Zhang W, Liu L, et al. Effects of physical therapy on lung function in children with asthma: study protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15226. DOI: [10.1097/MD.00000000000015226](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015226).
- 2 Macedo TM, Freitas DA, Chaves GS, et al. Breathing exercises for children with asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD011017. DOI: [10.1002/14651858.CD011017.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011017.pub2).
- 3 张静,殷勇.儿童哮喘家庭教育现状[J].*中国实用儿科杂志*, 2020, 35(3): 237-241. [Zhang J, Yin Y. Current status of family education in childhood asthma [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2020, 35 (3): 237-241.] DOI: [10.19538/j.ek2020030617](https://doi.org/10.19538/j.ek2020030617).
- 4 Zahran HS, Bailey CM, Damon S, et al. Vital signs: asthma in children—United States, 2001–2016[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(5): 149-155. DOI: [10.15585/mmwr.mm6705e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6705e1).
- 5 任洁.6岁以下儿童哮喘诊断标准验证的多中心研究[J].*中国实用儿科杂志*, 2021, 36(12): 947-950. [Ren

- J. Multicenter study on validation of diagnostic criteria for asthma in children under 6 years[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2021, 36(12): 947–950.] DOI: [10.19538/j.ek2021120614](https://doi.org/10.19538/j.ek2021120614).
- 6 刘树俊, 王婷婷, 曹世钰, 等. 中国儿童哮喘危险因素的 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 218–223. [Liu SJ, Wang TT, Cao SY, et al. Meta-analysis of risk factors for asthma in Chinese children [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2018, 20(3): 218–223.] DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2018.03.011](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2018.03.011).
- 7 Sun W, Pan L, Zhang W. Risk factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China[J]. J Asthma, 2021, 58(4): 438–447. DOI: [10.1080/02770903.2019.1705334](https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1705334).
- 8 肖惠迪, 书文, 李梦龙, 等. 中国 2011—2018 年儿童哮喘患病率 Meta 分析 [J]. 中国学校卫生, 2020, 41(8): 1208–1211. [Xiao HD, Shu W, Li ML, et al. Prevalence of childhood asthma in China from 2011 to 2018: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of School Health, 2020, 41(8): 1208–1211.] DOI: [10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.08.023](https://doi.org/10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.08.023).
- 9 冷芳. 重视药源性哮喘促进合理用药 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(30): 381–382. [Leng F. Emphasis on drug-derived asthma to promote rational drug use[J]. Guide of China Medicine, 2014, 12(30): 381–382.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2014.30.288](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2014.30.288).
- 10 闫芳, 卢秀芹. 抗菌药物所致药源性哮喘 [J]. 临沂医学专科学校学报, 2003, 25(5): 393–394. [Yan F, Lu XQ. Drug-borne asthma induced by antimicrobial agents[J]. Journal of Shandong Medical College, 2003, 25(5): 393–394.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-0947.2003.05.045](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-0947.2003.05.045).
- 11 韩咏霞. 警惕 6 类药物诱发药源性哮喘 [J]. 解放军健康, 2014(3): 29. [Han YX. Be alert to class 6 drugs-induced drug-borne asthma[J]. PLA Health, 2014(3): 29.] DOI: [CNKI:SUN:YWYR.0.2013-10-023](https://doi.org/CNKI:SUN:YWYR.0.2013-10-023).
- 12 丁满拴, 马仙英, 武保福, 等. 药源性哮喘浅析 [J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(2): 64–66. [Ding MS, Ma XY, Wu BF, et al. Brief analysis of drug-induced asthma [J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2002, 11(2): 64–66.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-0698.2002.02.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-0698.2002.02.005).
- 13 de Benedictis FM, Attanasi M. Asthma in childhood[J]. Eur Respir Rev, 2016, 25(139): 41–47. DOI: [10.1183/16000617.0082-2015](https://doi.org/10.1183/16000617.0082-2015).
- 14 何雄, 马俊龙, 阳国平. 基于 FAERS 对靶向 HER2 抗体偶联药品不良反应 / 事件的分析 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(8): 915–920. [He X, Ma JL, Yang GP. Analysis of adverse events in HER2 conjugated antibodies via FAERS[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2023, 20(8): 915–920.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20220658](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20220658).
- 15 吴斌, 吴逢波, 罗敏, 等. MedEx 在 FAERS 药品名称标准化中的应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19): 1989–1992. [Wu B, Wu FB, Luo M, et al. Application of MedEx in FAERS drug names standardization[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(19): 1989–1992.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2019.19.16](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhosppharmacy.2019.19.16).
- 16 陈哲, 林茂, 曾力楠, 等. 水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1124–1131. [Chen Z, Lin M, Zeng LN, et al. Chloral hydrate oral solution for a systematic evaluation of the safety of sedative hypnosis in children[J]. China Pharmacy, 2020, 31(9): 1124–1131.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2020.09.19](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2020.09.19).
- 17 Akol A, Makumbi F, Babirye JN, et al. Does mhGAP training of primary health care providers improve the identification of child- and adolescent mental, neurological or substance use disorders? Results from a randomized controlled trial in Uganda[J]. Glob Ment Health (Camb), 2018, 5: e29. DOI: [10.1017/gmh.2018.18](https://doi.org/10.1017/gmh.2018.18).
- 18 叶小飞. 基于自发呈报系统与循证医学的药品不良反应信号挖掘 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011. DOI: [10.7666/d.d151242](https://doi.org/10.7666/d.d151242).
- 19 Ang PS, Chen Z, Chan CL, et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore—a comparison of three different disproportionality measures[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(5): 583–590. DOI: [10.1517/14740338.2016.1167184](https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1167184).
- 20 杨瑞红, 何权瀛. 药源性哮喘 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(1): 45–49. [Yang RH, He QY. Drug-derived asthma[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2006, 8(1): 45–49.] DOI: [CNKI:SUN:YWBL.0.2006-01-018](https://doi.org/CNKI:SUN:YWBL.0.2006-01-018).
- 21 韦永先, 吕翠兰. 口服阿托品引起支气管哮喘 1 例报告 [J]. 陕西新医药, 1985(10): 57–58. [Wei YX, Lu CL. Oral atropine caused bronchial asthma in a case report[J]. Shaanxi Medical Journal, 1985(10): 57–58.] <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-SXYZ198510027.htm>.
- 22 沈美意. 妥布霉素致过敏性哮喘 1 例 [J]. 中国新药

- 杂志, 2004, 13(2): 160–160. [Shen MY. A case report of allergic asthma caused by tobramycin[J]. *China Journal of New Drugs*, 2004, 13(2): 160–160.] DOI: [10.3321/j.issn:1003-3734.2004.02.027](https://doi.org/10.3321/j.issn:1003-3734.2004.02.027).
- 23 陈靖, 梁晓慧, 聂红卫. 头孢呋辛钠引发支气管哮喘 1 例 [J]. *临床军医杂志*, 2008, 36(5): 723. [Chen J, Liang XH, Nie HW. Cefuroxime sodium caused bronchial asthma[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2008, 36(5): 723.] DOI: [CNKI:SUN:JYGZ.0.2008-05-034](https://doi.org/CNKI:SUN:JYGZ.0.2008-05-034).
- 24 彭秋燕, 陈丽芳, 黄淑萍. 头孢曲松钠致 73 例儿童不良反应分析 [J]. *天津药学*, 2016, 28(3): 20–22. [Peng QY, Chen LF, Huang SP. Analysis of adverse reactions in 73 children caused by ceftriaxone sodium[J]. *Tianjin Pharmacy*, 2016, 28 (3): 20–22.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5687.2016.03.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5687.2016.03.008).
- 25 畅凤霞, 王健. 头孢曲松钠致支气管哮喘加重一例[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(2): 83. [Chang FX, Wang J. A case of bronchial asthma aggravated by ceftriaxone sodium[J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 4(2): 83.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-6205.2005.02.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-6205.2005.02.021).
- 26 Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(14): 1723–1735. DOI: [10.1042/CS20160253](https://doi.org/10.1042/CS20160253).
- 27 李仕荣, 仇军. 常见引起支气管哮喘的药物 [J]. *中国伤残医学*, 2008, 16(2): 74–75. [Li SR, Qiu J. Drugs that commonly cause bronchial asthma [J]. *Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine*, 2008, 16(2): 74–75.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-6567.2008.02.075](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-6567.2008.02.075).
- 28 孙淑娟. 药源性支气管哮喘 [J]. *中国临床医生*, 2009, 37(2): 55–58. [Sun SJ. Drug-induced bronchial asthma[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2009, 37 (2): 55–58.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-1089.2009.02.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1089.2009.02.023).
- 29 Abdelaziz RR, Elkashef WF, Said E. Tadalafil reduces airway hyperactivity and protects against lung and respiratory airways dysfunction in a rat model of silicosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 530–541. DOI: [10.1016/j.intimp.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.10.007).
- 30 李剑, 佟金平, 苗姝. 瑞舒伐他汀对支气管哮喘患者气道炎症、肺功能及病情控制的影响 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18(2): 60–63. [Li J, Tong JP, Miao S. Impact of rosuvastatin on airway inflammation, pulmonary function and disease control of patients with bronchial asthma[J]. *Medical Innovation of China*, 2021,18 (2): 60–63.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4985.2021.02.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2021.02.015).
- 31 李雅杰. 大剂量环磷酰胺冲击治疗重症哮喘病人的护理 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2005, 26(1): 81. [Li YJ. Care of high-dose cyclophosphamide shock therapy for patients with severe asthma[J]. *Journal of Qiqihar Medical University*, 2005, 26(1): 81.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-1256.2005.01.065](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1256.2005.01.065).
- 32 Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease[J]. *gastroenterology*, 2018, 154(2): 277–288. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.09.047](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047).
- 33 Yu RJ, Krantz MS, Phillips EJ, et al. Emerging causes of drug-induced anaphylaxis: a review of anaphylaxis-associated reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(2): 819–829. e2. DOI: [10.1016/j.jaip.2020.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.021).
- 34 Kamitaki BK, Minacapelli CD, Zhang P, et al. Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 117: 107832. DOI: [10.1016/j.yebeh.2021.107832](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107832).

收稿日期: 2023 年 05 月 30 日 修回日期: 2023 年 10 月 07 日
 本文编辑: 杨 燕 周璐敏